

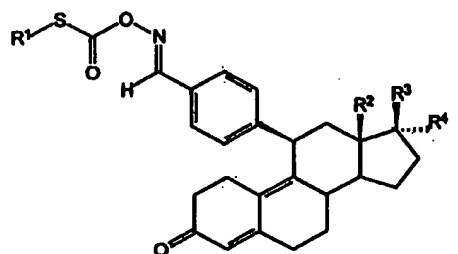
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07J 41/00, A61K 31/565, C07J 43/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/45023</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. September 1999 (10.09.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00408</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Februar 1999 (10.02.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 09 845.6 3. März 1998 (03.03.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUBERT, Gerd [DE/DE]; Käthe-Kollwitz-Strasse 13, D-07743 Jena (DE). RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, D-07749 Jena (DE). KAUFMANN, Günther [DE/DE]; Schillbachstrasse 14, D-07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schor- lemerallee 12 B, D-14195 Berlin (DE). SCHNEIDER, Birgit [DE/DE]; Damaschkeweg 19, D-07745 Jena (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: S-SUBSTITUTED 11β-BENZALDOXIME-ESTRA-4,9-DIENE-CARBONIC ACID THIOLESTERS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS</p>		
<p>(54) Bezeichnung: S-SUBSTITUIERTE 11β-BENZALDOXIM-ESTRA-4,9-DIEN-KOHLensäURETHIOLESTER, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN</p>		
<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to S-substituted 11β-benzaloxime-estra-4,9-diene-carbonic acid thiolesters of general formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention additionally relates to a method for the production of said compounds and to the pharmaceutical preparations containing these compounds. The compounds are bonded on the progesterone receptor and comprise a distinctly reduced antiglucocorticoidal effect.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben sind S-substituierte 11β-Benzaloxim-estra-4,9-dien-kohlensäurethiolester der allgemeinen Formel (I), und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, ein Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen. Die Verbindungen werden am Progesteronrezeptor gebunden und besitzen eine deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

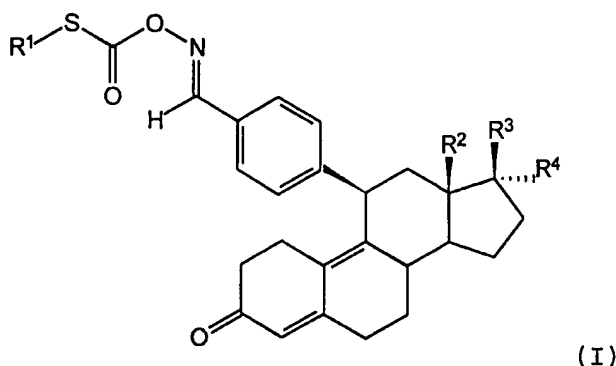
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

S-substituierte 11 β -Benzaldoxim-estra-4,9-dien-kohlensäurethiolester, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltene pharmazeutische Zubereitungen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue S-substituierte 11 β -Benzaldoxim-estra-4,9-dien-kohlensäurethiolester der allgemeinen Formel I,



10

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, ein Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

15

Aus der EP-A-0 648 778 und EP-A-0 648 779 sind Ester, Kohlensäureester und Urethane von 11 β -Benzaldoxim-estra-4,9-dienen bekannt. Die darin beschriebenen Verbindungen haben antigestagene Wirkung.

20

Antigestagene sind Steroide, die wie Progesteron und andere gestagene Substanzen hohe Affinität zum Progesteronrezeptor aufweisen. Anders als diese führen sie aber nicht zu den typischen durch den Progesteronrezeptor vermittelten physiologischen Effekten. Vielmehr wird Progesteron aus seiner Bindung an den Rezeptor verdrängt und seine Wirkung gehemmt. Es ist aus der wissenschaftlichen Literatur bekannt, daß hierbei neben der Verdrängung von Progesteron von seiner Bindungsstelle Störungen der genregulatorischen Rezeptorfunktion eine entscheidende Rolle spielen (Klein-Hitpass, L., Cato, A.C.B., Henderson, D.,

25

30

Ryffel, U.: Nucleic Acid Res. 19 (1991), 1227-1234 ; Horwitz, K. B.: Endocrine Rev. 13 (1992) 146); McDonnell D.P.: Trends Endocrinol. Metab. 6 (1995) 133-138).

- 5 Bezüglich des letztgenannten Aspektes unterscheiden sich bekannte Antagonisten, zum Beispiel ZK 98299 = Onapriston (DE-OS-35 04 421) und RU 486 = Mifepriston (EP-A-0 057 115) auf molekularer Ebene (Typ I - / Typ II - Antagonisten) und zwar dadurch, daß bei Typ I -
- 10 Antagonisten (z.B. Onapriston) der Hormonrezeptorkomplex nicht mehr oder labil an die hormonresponsiblen Elemente der DNA bindet, während dies beim Typ II (z.B. RU 486) noch der Fall ist (Klein-Hitpass et al.). Antigestagene, die Rezeptorbindung an DNA noch zulassen, können proge-
- 15 steronähnliche Wirkungen haben, während dies bei Störung der DNA-Bindung des Rezeptors nicht möglich ist.

- Eine Modulation genregulatorischer Aktivität einzelner Progesteronantagonisten kann auch durch Mechanismen erfolgen, die zunächst am Rezeptorprotein angreifen. Verschiedene Arbeiten haben nachgewiesen, daß Antagonist-Rezeptorkomplexe durch zyklisches AMP in ihrer genregulatorischen Aktivität stimuliert werden. Bei Vorliegen hoher Konzentrationen von c-AMP im Gewebe tritt eine Aktivierung der Antagonist-Rezeptorkomplexe in Erscheinung, bei niedrigen Konzentrationen bleibt der Rezeptor hinsichtlich genregulatorischer Aktivität gehemmt. Das Auftreten entsprechender Phänomene ist offenbar ebenfalls substanzspezifisch. Die Erzeugung hoher c-AMP Konzentrationen (in vitro) führt bei manchen Antigestagenen zu partialagonistischer Wirkung, bei anderen Substanzen werden entsprechende Effekte durch c-AMP dagegen nicht ausgelöst (Sartorius, CA., Tung, L., Takimoto, GS., Horwitz, KB.: J Biol. Chem 268 (1993) 9262-9266; Sobek, L., Kaufmann, G., Schubert, G., and Oettel, M.,: 79th Annual Meeting of the Endocrine Society 1997, 3-452, 549).
- 20 folgen, die zunächst am Rezeptorprotein angreifen. Verschiedene Arbeiten haben nachgewiesen, daß Antagonist-Rezeptorkomplexe durch zyklisches AMP in ihrer genregulatorischen Aktivität stimuliert werden. Bei Vorliegen hoher Konzentrationen von c-AMP im Gewebe tritt eine Aktivierung der Antagonist-Rezeptorkomplexe in Erscheinung, bei niedrigen Konzentrationen bleibt der Rezeptor hinsichtlich genregulatorischer Aktivität gehemmt. Das Auftreten entsprechender Phänomene ist offenbar ebenfalls substanzspezifisch. Die Erzeugung hoher c-AMP Konzentrationen (in vitro) führt bei manchen Antigestagenen zu partialagonistischer Wirkung, bei anderen Substanzen werden entsprechende Effekte durch c-AMP dagegen nicht ausgelöst (Sartorius, CA., Tung, L., Takimoto, GS., Horwitz, KB.: J Biol. Chem 268 (1993) 9262-9266; Sobek, L., Kaufmann, G., Schubert, G., and Oettel, M.,: 79th Annual Meeting of the Endocrine Society 1997, 3-452, 549).
- 25 vierung der Antagonist-Rezeptorkomplexe in Erscheinung, bei niedrigen Konzentrationen bleibt der Rezeptor hinsichtlich genregulatorischer Aktivität gehemmt. Das Auftreten entsprechender Phänomene ist offenbar ebenfalls substanzspezifisch. Die Erzeugung hoher c-AMP Konzentrationen (in vitro) führt bei manchen Antigestagenen zu partialagonistischer Wirkung, bei anderen Substanzen werden entsprechende Effekte durch c-AMP dagegen nicht ausgelöst (Sartorius, CA., Tung, L., Takimoto, GS., Horwitz, KB.: J Biol. Chem 268 (1993) 9262-9266; Sobek, L., Kaufmann, G., Schubert, G., and Oettel, M.,: 79th Annual Meeting of the Endocrine Society 1997, 3-452, 549).
- 30 rationen (in vitro) führt bei manchen Antigestagenen zu partialagonistischer Wirkung, bei anderen Substanzen werden entsprechende Effekte durch c-AMP dagegen nicht ausgelöst (Sartorius, CA., Tung, L., Takimoto, GS., Horwitz, KB.: J Biol. Chem 268 (1993) 9262-9266; Sobek, L., Kaufmann, G., Schubert, G., and Oettel, M.,: 79th Annual Meeting of the Endocrine Society 1997, 3-452, 549).
- 35 mann, G., Schubert, G., and Oettel, M.,: 79th Annual Meeting of the Endocrine Society 1997, 3-452, 549).

Unterschiede auf der molekularen Ebene schlagen sich auch im pharmakodynamischen Verhalten von Progesteronantagonisten nieder. Dieses läßt sich am unterschiedlichen pharmakodynamischen Verhalten von Substanzen demonstrieren, die in vivo und in vitro sehr gut charakterisiert sind, wie Onapriston und Mifepriston (RU 486) [Elger, W., W., Neef, G., Beier, S., Fähnrich, M., Grundel, M. et al. in Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, ed. Puri, C.P. and Van Look, P.F.H. (1994) 303-328.

Progesteron spielt in der Steuerung der an Reproduktionsvorgängen beteiligten Organsysteme eine entscheidende Rolle. Dies gilt für die morphologischen Umbauvorgänge im Genitaltrakt und in der Brustdrüse, die Regulation von Hormonen des Hypophysenvorderlappens und der Genitalorgane oder die Hemmung und Aktivierung von Geburtsvorgängen. Diese Funktionen reagieren auf Progesteron unterschiedlich empfindlich. Vorgänge, die sich bei sehr niedrigen Progesteronspiegeln abspielen verdienen im Hinblick auf die Pharmakologie der Antigestagene eine besondere Betrachtung. "Reine" Progesteronantagonisten des Typ I können Effekte bewirken, die mit partialagonistischen Antagonisten bei keiner Dosis erreicht werden können. Dies dürfte generell dann der Fall sein, wenn die Schwelle für den jeweiligen Effekt niedrig, das heißt unterhalb der partialagonistischen Aktivität eines Progesteronantagonisten liegt. Umgekehrt besteht die Möglichkeit, daß unter dem Einfluß von Progesteronantagonisten des Typ II Effekte beobachtet werden, die nicht durch die Hemmung, sondern durch die Aktivierung des Progesteronrezeptors ausgelöst werden. Bei gleicher Dosierung dieses Antagonisten werden die Funktionen des Progesterons gehemmt, die bei hohen Gewebskonzentrationen ablaufen.

Ein Beispiel für den erstgenannten Fall ist die Prostaglandinsekretion des Uterus beim Meerschweinchen im Zyklus. Diese wird gegen Zyklusende durch niedrigste Progesteronspiegel im Blut stimuliert. Nur reine Progesteronantagonisten des Typ I sind in der Lage, die Prostaglandinsekretion des Uterus bei Meerschweinchen so weit zu hemmen, daß die Rückbildung des Gelbkörpers völlig gehemmt wird (Elger, W., Neef, G., Beier, S., Fähnrich, M., Grundel, M. et al. in Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, ed. Puri, C.P. and Van Look, P.F.H. 1994 303-328). Partialagonistische Substanzen hemmen diesen Vorgang wenig oder garnicht.

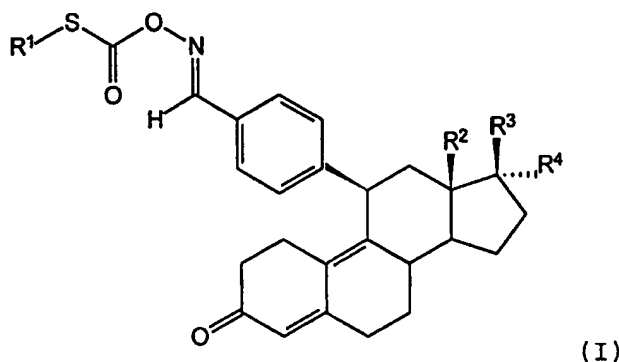
Der Progesteronantagonist RU 486 hat beim Menschen verschiedene Effekte auf Funktionen der Fortpflanzung, die für den Einsatz in der Therapie relevant sind. Diese Substanz hemmt die Wirkung von Progesteron so stark, daß es bei ihrer Anwendung in der Gravidität zur Auslösung eines Abortes kommt. Diese abort- oder wehenauslösende Eigenschaft wird durch die simultane oder sequenzielle Behandlung mit einem Prostaglandin erheblich verstärkt (Van Look, P.F.A.; Bygdeman, M.: Oxf. Rev. Reprod. Biol. 11 (1989), 1-60 ; Elger, W., Neef, G., Beier, S., Fähnrich, M., Grundel, M. et al. in Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, ed. Puri, C.P. and Van Look, P.F.H. 1994 303-328). Entsprechende Effekte lassen sich auf der Basis der schwangerschafts-regulierenden Funktion des Progesterons in der Gravidität hinreichend erklären.

Daneben haben RU 486 und andere Antigestagene Effekte, bei denen der Mechanismus des Entzuges von Progesteron nicht so eindeutig gesichert ist. Dies betrifft in erster Linie Effekte im Zyklus in Phasen, in denen die Progesteronspiegel im Blut sehr niedrig sind. Hier sind zwei Phänomene besonders zu erwähnen, die Hemmung der Ovulation (Croxatto, H.B., Salvatierra; A.M.; Croxatto, H.D.;

Fuentealba, A.: Hum. Reprod. 8 (1993), 201-207) und die Hemmung der oestrogeninduzierten Proliferation der Genitalepithelien, insbesondere die des Endometriums (Wolf, J.P., Hsiu, J.G., Anderson, T.L., Ulmann, A., Baulieu, E.E. and Hodgen, G.D.: Fertility & Sterility 52 (1989) 1055-1060). Entsprechende Effekte sind von zentraler Bedeutung für den Einsatz der Antigestagene insbesondere für antio-
5 vulatorische Strategien in der Fertilitätskontrolle, die reversible Auslösung einer Amenorrhoe, zum Beispiel in
10 der Therapie der Endometriose und zur Unterdrückung unerwünschter Oestrogeneffekte im Endometrium im Rahmen einer Substitutionstherapie mit Oestrogenen im Klimakterium.
Für den therapeutischen Einsatz von Typ II-Antagonisten wie RU 486 ist die Kopplung der abortiven und wehenauslö-
15 sendenden Wirkung mit den Progesteron-agonistischen und insbesondere den antiovulatorischen und proliferationshemmenden Eigenschaften, von Nachteil.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, welche die oben geschil-
20 derten Nachteile überwinden.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I
25

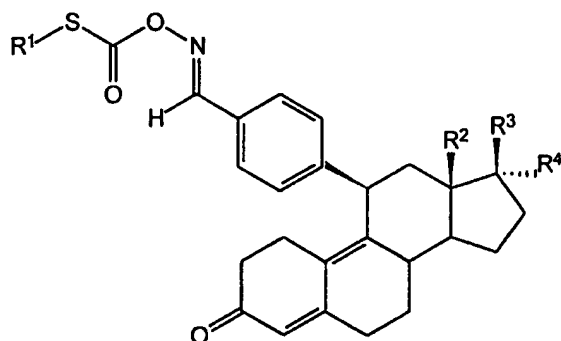


gemäß Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung

gestellt werden. Ferner werden pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung gestellt, welche eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz enthalten.

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit S-substituierte 11 β -Benzalldoxim-estra-4,9-dien-kohlensäurethiolester der allgemeinen Formel I,



(I)

10

worin

R¹ ein Alkylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, ein Arylrest mit 6-10 Kohlenstoffatomen oder ein Alkylaryl- oder Arylalkylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen ist,

15

R² für einen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom steht,

20

R³ eine Hydroxylgruppe, eine O-Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine O-Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, eine O-Alkyl-, oder O-Alkylarylgruppe mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen, einen Rest -OCOR⁵, -OCONHR⁵ oder -OCOOR⁵ bedeutet,

25

wobei

R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlen-

stoffatomen, einen Aralkyl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^4 für ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkyl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen steht,

10 einen Rest $-(CH_2)_nCH_2Y$ bedeutet, wobei

$n = 0, 1$ oder 2 ist,

Y für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, für eine Cyano-, Amino-, Azido- oder Rhodanogruppe steht, oder einen Rest $-OR^6$, $-SR^6$, $-(CO)SR^6$ oder $-(CO)OR^6$ be-

15 deutet, wobei

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkyl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 oder ein Rest $-COR^5$ ist, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

einen Rest $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ darstellt, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

25

einen Rest $-(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^6$ bedeutet, wobei

$m = 0, 1, 2$ oder 3 ist,

$p = 0, 1$ oder 2 bedeutet und

30 R^6 die oben angegebene Bedeutung hat oder einen Rest $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ darstellt, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

einen Rest $-(CH_2)_oC\equiv CR^7$ darstellt,

35 wobei

o = 0, 1 oder 2 ist und
R⁷ für ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom-
oder Iodatome, für eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlen-
stoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffato-
men, einen Aryl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-
10 Kohlenstoffatomen steht oder einen Rest -OR⁵ dar-
stellt, wobei R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,
oder einen Rest -OCOR⁵ bedeutet, wobei R⁵ die oben
angegebene Bedeutung hat,
oder einen Rest -CH₂OR⁵ darstellt, wobei R⁵ die oben
angegebene Bedeutung hat,

oder einen Rest -C≡CCH₂OH bedeutet,

oder R³ und R⁴ zusammen einen beliebig substituierten
fünf- oder sechsgliedrigen Ring mit mindestens einem Koh-
lenstoffatom und 0 - 4 Heteroatomen aus der Gruppe Sauer-
stoff, Schwefel, Selen, Tellur, Stickstoff, Phosphor, Si-
licium oder Germanium bilden.

Bevorzugt sind Verbindungen, wobei R¹ ein Alkylrest mit
1-6 Kohlenstoffatomen ist. Bevorzugt sind auch Verbindun-
gen, worin R² eine Methyl- oder Ethylgruppe ist. Bevor-
zugt ist ferner, daß R³ eine Hydroxylgruppe oder eine O-
Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, bei denen R⁴
für einen Rest -OR⁵ oder -OCOR⁵ steht, wobei R⁵ einen Al-
kylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner, daß R⁴ für einen
Rest -(CH₂)_m-CH=CH(CH₂)_p-R⁶ steht, wobei
m = 1 und p = 1 ist und
R⁶ für einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder
eine Gruppe -OR⁵ oder -OCOR⁵ steht, wobei

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt.

5 Bevorzugt sind erfindungsgemäß außerdem Verbindungen, bei denen R^4 für einen Rest $-(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^6$ steht, wobei $m = 0$ und $p = 1$ ist und R^6 für eine Gruppe $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ steht, wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist.

10

Insbesondere bevorzugt sind auch Verbindungen, bei denen R^4 für einen Rest $-(CH_2)_oC\equiv CR^7$ steht, wobei

$o = 1$ ist und

15 R^7 für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen steht oder einen Rest $-OCOR^5$ bedeutet, oder für einen Rest $-CH_2OR^5$ steht, wobei R^5 einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom darstellt.

20 Außerdem sind erfindungsgemäß Verbindungen bevorzugt, bei denen R^4 für einen Rest $-(CH_2)_nCH_2Y$ steht, wobei

$n = 0$ oder 1 ist,

Y für ein F-, Cl-, Br- oder Iodatom, für eine Cyano-, Amino-, Azido- oder Rhodanogruppe steht,

25 oder ein Rest $-OR^6$ oder $-SR^6$, $-(CO)SR^6$ oder $-(CO)OR^6$ ist, wobei

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen darstellt.

30 Erfindungsgemäß bevorzugte Verbindungen sind ferner dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 zusammen einen beliebig substituierten fünf- oder sechsgliedrigen Ring mit mindestens einem Kohlenstoffatom und 0 - 4 Heteroatomen bilden, wobei

35 die Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stammen.

Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen, wobei ein fünfgliedriger Ring ausgebildet wird, der 1 oder 2 Heteroatome enthält.

5

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen, wobei der Ring einen Heterocyclus aus der Gruppe Oxazolidinon, Oxazolinon, Thiazolidinon, Thiazolinon, Imidazolidinon, Imidazolinon, 1,3-Dioxolanon, 1,3-

10 Dioxolenon, 1,3-Oxathiolanon, 1,3-Oxathiolenon, Pyrrolidinon, Pyrrolinon, Oxazolidinthion, Oxazolinthion, Thiazolidinthion, Thiazolinthion, Imidazolidinthion, Imidazolinthion, Dioxolanthion, Pyrrolidinthion und Pyrrolinthion darstellt.

15

Noch bevorzugter sind dabei Verbindungen, wobei der fünfgliedrige Ring ein Oxazolidin-2-on oder ein Oxazolidin-2-thion ist.

20

Am meisten bevorzugt sind:

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methylthio)carbonyl]oxim,

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methylthio)carbonyl]oxim,

25

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(Z)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-

30

11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(n-propylthio)carbonyl]oxim,

4-[17 β -Methoxy-17 α -(n-propoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-

35

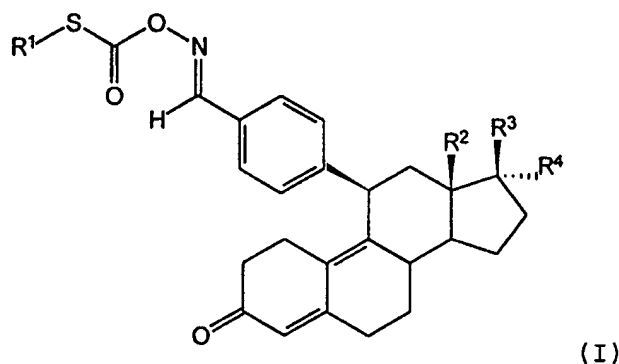
11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methylthio)-carbonyl]oxim,

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(i-propoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-

- 11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)-carbonyl]oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-
 11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)-carbonyl]oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -Z-(3-hydroxypropenyl)-3-oxo-estra-4,9-
 5 dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methyl-
 thio)carbonyl]oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -E-(3-hydroxypropenyl)-3-oxo-estra-4,9-
 dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methyl-thio)-
 carbonyl]oxim,
 10 4-[17 β -Methoxy-17 α -(3-hydroxy-1-propinyl)-3-oxoestra-4,9-
 dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-
 (ethylthio)carbonyl]oxim.
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(azidomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
 yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)-carbonyl]-oxim,
 15 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(chlormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
 yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]-oxim,
 4-[17 β -Ethoxy-17 α -(chlormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
 yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methylthio)-carbonyl]oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(cyanomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
 20 yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]-oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-
 11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)-carbonyl]oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-
 11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methylthio)-carbonyl]oxim,
 25 4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-
 11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)-carbonyl]oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -[(ethylthiocarbonyl)methyl]-3-
 oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benz-aldehyd-1-(E)-[O-
 (ethylthio)carbonyl]oxim,
 30 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(aminomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
 yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]-oxim und
 (17R)-4-{3-Oxoestra-4,9-dien-17-spiro-5'-oxazolidin-2'-
 on-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)-
 carbonyl]oxim.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1.

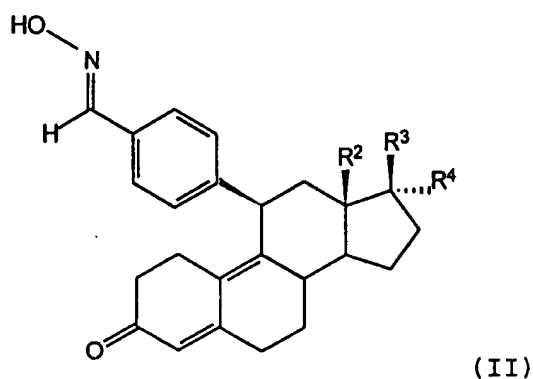
- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von S-substituierten 11 β -Benzaldoxim-estra-4,9-dien-kohlensäurethiolester der allgemeinen Formel I,



10

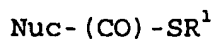
worin R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

15



worin R², R³ und R⁴ dieselbe Bedeutung haben wie R², R³ und R⁴ in der Formel I, durch Behandlung mit einem Ameisensäurederivat der Formel III

20



(III)

worin

- 5 R^1 die oben genannte Bedeutung hat und Nuc für ein Nucleophil steht,

in einem Lösemittel umgesetzt und in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

10

Bevorzugt ist dabei ein Verfahren, wobei als Lösemittel ein tertiäres Amin einsetzt und die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 80 °C durchführt.

- 15 Insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren, bei dem man die Umsetzung mit Chlorameisensäurethioestern in Pyridin oder Triethylamin bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C durchführt.

- 20 Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II erfolgt, wenn nicht anders angegeben ist, nach den Vorschriften der Schriften EP-A-0 648 778 oder EP-A-0 648 779.

- 25 Die Herstellung der pharmazeutisch annehmbaren Salz erfolgt in ans ich bekannter Weise. Übliche physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure,
30 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure. Weitere verwendbare Säuren sind beispielsweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of Phar-

maceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich
5 bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren
Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen
in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem
niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder
Isopropanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methyl-
10 ethylketon oder Methyl-isobutylketon oder einem Ether wie
Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur
besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der
genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus
können physiologisch verträgliche wäßrige Lösungen von
15 Säureadditionssalzen der Verbindung der Formel I in einer
wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen
Formel I können in an sich bekannter Weise, z. B. mit Al-
20 kalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base über-
führt werden. Von der freien Base lassen sich durch Um-
setzung mit anorganischen oder organischen Säuren, insbe-
sondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch ver-
wendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen.
25 Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung, wie z.
B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der freien Base
dienen, indem man die freie Base in ein Salz überführt,
dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die Base frei-
setzt.

30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind
pharmazeutische Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch
den Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen
Formel I.

35

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneistoffe zur oralen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Anwendung, die zusammen mit den üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln mindestens eine
5 Verbindung der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-
10 technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart in einer geeigneten Dosierung und in an sich bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur
15 oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

20 Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln, die einen
25 Depoteffekt erzielen können, wie Carboxylpolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

35 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in

Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid, oder Zucker hergestellt werden. Die Drageehülle kann dabei auch aus mehreren Schichten bestehen, wobei beispielsweise die oben bei den Tabletten genannten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Die Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zur Verbesserung des Geschmacks mit Stoffen wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker und/oder mit Aromastoffen, wie Vanillin oder Orangenextrakt versetzt werden. Weiterhin können sie mit Suspendierhilfsstoffen wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsmitteln wie p-Hydroxybenzoesäure vermischt werden.

Die Bereitung von Kapseln kann durch Mischen des Arzneistoffes mit Trägern wie Milchzucker oder Sorbit erfolgen, die dann in die Kapseln eingebracht werden.

Die Herstellung von Suppositorien erfolgt beispielsweise durch Mischung des Wirkstoffes mit geeigneten Trägermaterialien wie Neutralfetten oder Polyethylenglykolen oder dessen Derivaten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden am Progesteronrezeptor gebunden (vgl. Tabelle 1) und besitzen im Vergleich zu RU 486 eine deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung, nachgewiesen durch die verminderte Glucocorticoid-Rezeptorbindung *in vitro* (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1

Rezeptorbindung von S-substituierten 11 β -Benzaldoxim-
estra-4,9-dien-kohlensäurethioleestern

Verbindung nach Beispiel	relative molare Bindungsaffinität RBA (%) zum Progesteron- rezeptor Progesteron = 100 %	relative molare Bindungsaffinität RBA (%) zum Glucocorticoid- rezeptor Dexamethason = 100 %
1 (J 1241)	159	49
2 (J 1247)	185	52
3 (J 1042)	164	42
4 (J 1234)	144	53
5 (J 1240)	77	20
6 (J 1245)	64	22
7 (J 1230)	42	2
8 (J 1244)	74	32
zum Vergleich:		
RU 486 (Mifepriston)	506	685
J 867	302	77
ZK 98299 (Onapriston)	22	39

5

J 867 = 11 β -[4-(Hydroximinomethyl)phenyl]-17 β -Methoxy-
17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on (EP-A-0 648 778 und
EP-A-0 648 779)

Tabelle 2

Frühabortive Wirkung bei der Ratte nach subcutaner

Applikation vom 5.-7.-Graviditätstag

(Applikation 0,2 ml/(Tier*Tag) in

5 Benzoylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v))

Verbindung nach Beispiel	Dosis (mg/(Tier*Tag))	komplette Graviditätsshemmung*	
		N [#] /N	%
Vehikel		0/6	0
2 (J 1247)	3	0/4	0
3 (J 1042)	10	1/5	20
	3	0/5	0
	1	0/5	0
7 (J 1230)	3	0/5	0
	1	0/5	0
RU 486 (Vergleich)	3	5/5	100
	1	1/5	20
	0,3	0/5	0
J 867 (Vergleich)	3	5/5	100
	1	5/5	100
	0,3	0/5	0

* leere Uteri

N Zahl der angepaarten Weibchen

10 N[#] Zahl der nichtgraviden Weibchen

Überraschenderweise wurde gefunden, daß erfindungsgemäße Substanzen, die eine sehr hohe Affinität zum Progesteronrezeptor besaßen (siehe Tabelle 1), nicht oder nur bei sehr hohen Dosierungen in der Lage waren die frühe Gravidität bei Ratten zu stören. Die erfindungsgemäßen Substanzen (wie beispielsweise J 1042) erwiesen sich auch bei höchsten Dosierungen als unfähig die Gravidität von Meerschweinchen zu stören (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Abortive Wirkung am Meerschwein nach subcutaner Applikation am 43.-44. Graviditätstag

5

Substanz nach Beispiel	Dosis mg/Tier/Tag	komplette Graviditätshemmung	
		N [#] /N	%
3 (J 1042)	10	0/7	0
	30	0/7	0
	100	0/7	0

N Zahl der angepaarten Weibchen

N[#] Zahl der nichtgraviden Weibchen

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben trotz hoher Rezeptoraffinität keine Hemmung der Luteolyse zur Folge. Überraschend ist nun, daß die Verbindungen der Formel I antioovulatorische und progesteronanaloge Aktivität beim Meerschweinchen besitzen. Anders als unter Onapriston, das beim zyklischen Meerschweinchen trotz hoher Progesteronspiegel im Blut Proliferation und Verhornung des Vaginalepithels induziert, wird unter den erfindungsgemäßen Verbindungen (trotz niedriger Progesteronspiegel im Blut) eine vollständige Hemmung der Proliferation dieses Epithels und Muzifizierung als Ausdruck einer Progesterondominanz gesehen. In dieser Struktur entspricht der Effekt der erfindungsgemäßen Substanzen demjenigen von mitgeprüften Gestagenen (Progesteron bzw Levonorgestrel).

25

Im Hinblick auf andere Parameter beim Meerschweinchen lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowohl gegen "reine" Antagonisten des Typs I (Onapriston) als auch gegen Agonisten (Progesteron) abgrenzen. Onapriston führt zu sehr niedrigen Prostagland-

30

inspiegeln im Blut, Progesteron und Levonorgestrel dagegen zu einer erhöhten und verlängerten uterinen Sekretion von $\text{PGF}_{2\alpha}$, reflektiert durch erhöhte Prostaglandin F-Metabolitspiegel (PGMF-Spiegel) im Blut. PGFM ist der
5 langlebige Hauptmetabolit des vom Endometrium gebildeten $\text{PGF}_{2\alpha}$. Die erfindungsgemäßen Verbindungen führen zu erniedrigten PGFM-Spiegeln im Vergleich zu zyklischen Kontrolltieren in der Phase der Luteolyse und im Vergleich zu mit Gestagen behandelten Tieren. Die PGFM-Spiegel liegen
10 aber nicht so tief wie bei mit Onapriston behandelten Tieren.

Im Kaninchen haben die erfindungsgemäßen Substanzen transformatorische Aktivität im McPhail-Test und überraschenderweise antitransformatorische Aktivität im gleichen Test bei Kombination mit Progesteron.
15

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, daß die erfindungsgemäßen Progesteronantagonisten so starke partial-agonistische Wirkungen am Progesteronrezeptor besitzen,
20 daß abortive Effekte nicht mehr in Erscheinung treten. Überraschenderweise werden therapierrelevante Eigenschaften wie beispielsweise die Hemmung der uterinen Prostaglandinsekretion, die Hemmung proliferativer Vorgänge in
25 Geweben des Genitaltraktes und antiovulatorische Eigenschaften dagegen weiterhin aufgefunden.

Für den hier beschriebenen Wirkstofftyp wird die Bezeichnung ~~¶~~Mesoprogestin" vorgeschlagen, da die Bezeichnung
30 Antigestagen definitionsgemäß auch abortive Eigenschaften impliziert, die bei den erfindungsgemäßen Verbindungen tierexperimentell nicht nachgewiesen werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind hochaffine, hochselektive Modulatoren der Steroidrezeptoren. Insbesondere
35

sind sie Agonisten oder Antagonisten der Progesteron- und Androgenrezeptoren.

5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I für die Behandlung von Endometrio-
10 triose, Uterus myomatosus, Dysmennorrhoe und praemenstruellem Syndrom, zur Induktion einer reversiblen Amenorrhoe ohne Oestrogendefizit und für die klimakterische Substitutionstherapie (Hormone Replacement Therapy HRT) gegebenenfalls in Kombination mit Oestrogenen. Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung zur Herstellung von Kontrazepti-
15 va.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind erfindungsgemäß auch bei folgenden Indikationen verwendbar, wie dysfunktionale uterine Blutungen, Hä-
20 morrhagie, Fertilitätskontrolle und Fertilitätsmodulation, Myom, Leiomyom, Osteoporose, Akne, Tumore wie Brusttumore, endometrielle Tumore, ovarielle Tumore, Endometrio-
20 se, prostatistische Hyperplasie, Prostatatumore, hormonell bedingte Glatzenbildung und androgene Erkrankungen und Ausfallerscheinungen.

25

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der S-substituierten
11 β -Benzaldoxim-estra-4,9-dien-Derivate

30

Zu (2 mmol) 4-[17 β -substituiertes-17 α -substituiertes-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-(E oder Z)oxim in
10 ml Pyridin werden 3 mmol des entsprechenden Chlorameisensäure-S-alkyl(aryl)-ester zugegeben. Man rührt bei
35 Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz, gießt in Wasser ein und saugt den ausfallenden Niederschlag ab,

wäscht mit Wasser und trocknet. Das Rohprodukt wird zur Reinigung chromatographiert und/oder umkristallisiert.

5 Beispiel 1

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methylthio)carbonyl]oxim,

10 Ausbeute: 71 % d.Th.

Schmp. 134 -137 °C (Aceton / Methyl-tert.butylether);

$\alpha_D = + 184^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1657 (C=C-C=C-C=O); 1740 (-OC=OSCH₃);

15 UV [MeOH]: λ_{\max} 273 nm; $\epsilon = 24\,505$, $\log \epsilon = 4.39$, $\lambda_{\max} = 289$ nm, $\epsilon = 22\,690$, $\log \epsilon = 4.36$.

¹H-NMR: [CDCl₃; TMS] (δ , ppm): 0,52 (s, 3H, H-18); 2,40 (s, 3H, SCH₃); 3,25 (s, 3H, OCH₃); 3,40 (s, 3H, OCH₃); 3,42 und 3,57 (2d, 2H, J = 10.5 Hz, 17 α -CH₂OCH₃); 4,41 (d, 1H, J = 6,9 Hz, H-11 α); 5,78 (s, 1H, H-4); 7,29 (d, 20 2H, J = 4,5 Hz, H-2'); 7,61 (d, 2H, J = 7,8 Hz, H-3'); 8,32 (s, 1H CH=N-OC=OSCH₃)

Beispiel 2

25

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(methylthio)carbonyl]oxim,

Ausbeute: 68 % d. Th

30 Schmp. 186-189 °C (Aceton);

$\alpha_D = + 230^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1602, 1652 (R-CO-R, Ph, >C=N-); 1729 (-S-CO-O-);

35 UV [MeOH]: λ_{\max} 274 nm; $\epsilon = 30780$, $\log \epsilon = 4,49$, $\lambda_{\max} = 289$ nm, $\epsilon = 28560$, $\log \epsilon = 4,55$.

¹H-NMR [CDCl₃; TMS] (δ, ppm): 0,52 (s, 3H, H-18) 2,40 (s, 3H, -SCH₃) 3,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz, -CH₂-O-) 3,41 (s, 3H, -O-CH₃) 3,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz, -CH₂-O-) 4,42 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H-11) 5,79 (s, 1H, H-4) 7,28 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-3') 7,62 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-2') 8,32 (s, 1H, -HC=N)

Beispiel 3

10

4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

Ausbeute: 70 % d.Th.

15

Schmp.: 148 - 155°C (Aceton/Hexan);

α_D = + 235° (CHCl₃),

IR in KBr [cm⁻¹]: 1606 (Phenyl), 1653 (C=C-C=C-C=O), 1745 (-OC=OSet),

20

UV (MeOH): λ_{max} = 274 nm ε = 31 085, log ε = 4.49, λ_{max} = 298 nm, ε = 28 280, log ε = 4.45.

25

¹H-NMR [CDCl₃; TMS] (δ, ppm): 0,52 (s, 3H, H-18); 1,37 (t, 3H, J = 7,5 Hz, SCH₂CH₃); 2,95 (q, 2H, J = 4,5 und 15 Hz, SCH₂CH₃); 3,25 (s, 3H, OCH₃); 3,41 (s, 3H, OCH₃); 3,42 und 3,57 (2d, 2H, J = 10,5 Hz und 10,8 Hz, CH₂O); 4,41 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11α); 5,79 (s, 1H, H-4); 7,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-2'); 7,61 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-3'); 7,54 (s, 1H, OH); 8,31 (s, 1H, CH=NOCOSEt)

30

Beispiel 4

4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

35

Ausbeute: 74 % d. Th.

Schmp. 176-180 °C (Dichlormethan/Essigester);

$\alpha_D = + 226^\circ$ (CHCl_3);

IR in KBr [cm^{-1}]: 1600, 1653 (R-CO-R, Ph, $>\text{C}=\text{N}-$) 1729,
(-S-CO-O- C=O);

5 UV [MeOH]: λ_{max} 274 nm; $\epsilon = 31140$, $\log \epsilon = 4,50$, $\lambda_{\text{max}} = 289$
nm, $\epsilon = 28720$, $\log \epsilon = 4,46$.

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3 ; TMS] (δ , ppm): 0,52 (s, 3H, H-18) 1,36
(t, 3H, $J = 7,2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 2,73 (dt, 2H, $J = 1,5, 5,3$
Hz, H-7) 2,95 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3,21 (d, 1H, J
= 9,2 Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) 3,42 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$) 3,56 (d, 1H, $J =$
10 9,2 Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) 4,41 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-11) 5,79 (s,
1H, H-4) 7,27 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-3') 7,62 (d, 2H, $J =$
8,2 Hz, H-2') 8,32 (s, 1H, $-\text{HC}=\text{N}$)

15 Beispiel 5

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(azidomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

20 Ausbeute: 64 % d.Th.

Schmp. 168 - 171 °C (Aceton);

$\alpha_D = + 197^\circ$ (CHCl_3);

IR in KBr [cm^{-1}]: 1658 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); 1693, 1715 ($-\text{OC}=\text{OSeT}$), 2094 (N_3),

25 UV [MeOH]: λ_{max} 274 nm $\epsilon = 33 150$, $\log \epsilon = 4,49$, $\lambda_{\text{max}} = 288$
nm, $\epsilon = 28 140$, $\log \epsilon = 4,45$.

$^1\text{H-NMR}$: [CDCl_3 ; TMS] (δ , ppm): 0,54 (s, 3H, H-18); 1,37
(t, 3H, $J = 7,2$ Hz, SCH_2CH_3); 1,61 (s, 1 H, OH); 2,95 (q,
2H, $J = 4,5$ und 14,7 Hz CH_2CH_3); 3,30 und 3,59 (2d, 2H, J
30 = 12 Hz, 17 α - CH_2N_3); 4,45 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-11 α);
5,80 (s, 1H, H-4); 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'); 7,64
(d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'); 8,32 (s, 1H $\text{CH}=\text{N}-\text{OC}=\text{OSC}_2\text{H}_5$)

Herstellung der AusgangsverbindungStufe A

- 5 1g 4-[3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17(S)-spiroepoxy-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1-ethylenketal werden in 50 ml Ethylenglykol suspendiert und mit 1g Natriumazid bei 100°C 2,5 h gerührt. Die abgekühlte Lösung wird in Wasser eingerührt, der Niederschlag wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält 870 mg 4-[17 α -Azidomethyl-3,3-dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1-ethylenketal als hellbraunen Schaum, der direkt in der nächste Stufe eingesetzt wird.
- 10
- 15 ¹H-NMR [CDCl₃; TMS]: 0,47 (s, 3H, H-18); 1,87 (s, 1H, OH); 3,21 und 3,23 (2s, je 3H, OCH₃); 3,22 und 3,54 (2d, 2H, J = 10,8 Hz, CH₂N₃); 4,0-4,16 (2m, 4 H, Ethylenketal); 4,29 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α); 4,68 (s, 1H OH); 5,76 (s, 1H, CH-ketal); 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-2'); 7,38 (d, 2 H, J = 8,4 Hz, H-3').
- 20

Stufe B

- 25 650 mg 4-[17 α -Azidomethyl-3,3-dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1-ethylenketal werden in 12 ml Aceton und 1,2 ml Wasser mit 155 mg p-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 2 h wird mit wäßrigem Ammoniak neutralisiert, wobei ein Niederschlag ausfällt, der abgesaugt und getrocknet wird. Die Umkristallisation von 4-[17 α -Azidomethyl-17 β -hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd erfolgt aus Aceton.
- 30

- Schmp.: 197-205 °C (Aceton);
- 35 $\alpha_D = + 156^\circ$ (CHCl₃);
- IR (KBr) [cm⁻¹]: 1648 (C=C-C=C-C=O); 1712 (CHO), 2100 (N₃);

UV [MeOH]: λ_{\max} 203 nm, $\epsilon = 21\,143$, $\log \epsilon = 4,32$; λ_{\max} 263 nm, $\epsilon = 8338$, $\log \epsilon = 4,26$; λ_{\max} 299 nm, $\epsilon = 20\,712$, $\log \epsilon = 4,32$;

5 $^1\text{H-NMR}$: [CDCl_3 ; TMS] (δ , ppm): 0,53 (s, 3H, H-18); 2,04 (s, 1H, OH); 3,31 und 3,60 (2d, 2H, $J = 12,3$ Hz, $17\alpha\text{-CH}_2\text{N}_3$); 4,48 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-11 α) 5,81 (s, 1H, H-4); 7,37 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H -2'); 7,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H -3'); 9,98 (s, 1H CHO).

10

Stufe C

495 mg 4-[17 α -Azidomethyl-17 β -hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd werden in 5 ml Pyridin und 80 mg
15 Hydroxylaminhydrochlorid innerhalb von 3h bei Raumtemperatur umgesetzt. Man gießt in Eiswasser ein und saugt den farblosen Niederschlag ab, trocknet und reinigt durch Chromatographie. Man erhält 380 mg 4-[17 α -Azidomethyl-17 β -hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd(E)-
20 oxim.

Schmp.: 145 - 151 und 193 -200 °C (Methyl-tert.butyl-ether);

$\alpha_D = + 212^\circ$ (CHCl_3);

25 IR (KBr) [cm^{-1}]: 1643, 1657 (C=C-C=C-C=O); 2099 (N_3);

UV [MeOH]: λ_{\max} 265 nm, $\epsilon = 21\,765$, $\log \epsilon = 4,34$, λ_{\max} 299 nm, $\epsilon = 22\,520$, $\log \epsilon = 4,35$;

30 $^1\text{H-NMR}$: [DMSO; TMS] (δ , ppm): 0,43 (s, 3H, H-18); 2,04 (s, 1H, OH); 3,09 und 3,40 (2d, 2H, $J = 12,0$ Hz, $17\alpha\text{-CH}_2\text{N}_3$); 4,40 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, H-11 α); 4,74 (s, 1H, OH); 5,68 (s, 1H, H-4); 7,24 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H -2); und 7,51 (d, 2H, $J=8,1$ Hz, H-3'); 8,10 (s, 1H, CH=NOH); 11,16 (2,1H,OH).

35

Beispiel 6

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(chlormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

5

Schmp.: 164 - 169°C (Aceton/Methyl-tert.butylether);

$\alpha_D = + 222^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1595 (Phenyl), 1643 (C=C-C=C-C=O), 1740 (-OC=OSet);

10 UV [MeOH]: λ_{\max} 273 nm; $\epsilon = 30\,950$, $\log \epsilon = 4,49$, $\lambda_{\max} = 288$ nm, $\epsilon = 28\,140$, $\log \epsilon = 4,45$.

¹H-NMR-[CDCl₃; TMS] 0,59 (s, 3H, H-18); 1,37 (t, 3H, J = 7,5 Hz, SCH₂CH₃); 2,95 (q, 2H, J = 4,5 und 15 Hz, SCH₂CH₃); 3,65, 3,84 (2d, 2H, J = 10,8 Hz und 11,1 Hz, CH₂O); 4,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α); 5,80 (s, 1H, H-4); 7,27 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-2'); 7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-3'); 8,32 (s, 1H, CH=NOCOSet);

20 Beispiel 7

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(cyanomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

25 Ausbeute: 75 % d. Th

Schmp. 178-181 °C (Aceton/ Methyltertiärbutylether);

$\alpha_D = + 222^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1595, 1637 (R-CO-R, Ph, >C=N-) 1736 (-S-CO-O-); 2247 (-CH₂-CN)

30 UV [MeOH]: λ_{\max} 273 nm; $\epsilon = 31310$, $\log \epsilon = 4,50$, $\lambda_{\max} = 288$ nm, $\epsilon = 28560$, $\log \epsilon = 4,55$.

¹H-NMR [CDCl₃; TMS]: 0,57 (s, 3H, H-18) 1,36 (t, 3H, J = 7,5 Hz, -CH₂CH₃) 2,95 (q, 2H, J = 7,5 Hz, -CH₂CH₃) 4,48 (d, 1H, J = 6,7 Hz, H-11) 5,80 (s, 1H, H-4) 7,27 (d, 2H, J = 8,2 Hz, H-3') 7,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz, H-2')

35

Beispiel 8

4-{17 β -Hydroxy-17 α -[(ethylthiocarbonyloxy)methyl]3-
5 oxoestra-4,9-dien-11 β -yl}-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim,

Ausbeute: 53 % d.Th.

Schmp. 152 - 156°C (Aceton);

10 $\alpha_D = + 166^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1655 (C=C-C=C-C=O); 1691 (-OC=OSet);

UV [MeOH]: λ_{\max} 273 nm; $\epsilon = 31\,290$, $\log \epsilon = 4,50$, $\lambda_{\max} = 288$ nm, $\epsilon = 28\,490$, $\log \epsilon = 4,45$.

¹H-NMR: [CDCl₃; TMS] 0,55 (s, 3H, H-18); 1,35 und 1,37
15 (2t, 2x 3H, CH₂CH₃); 2,13 (s, 1H, OH); 2,40 (s, 3H, SCH₃);
2,87-2,99 (m, 4H, 2x CH₂CH₃); 4,20 und 4,34 (2d, 2H, J =
10,8 Hz, 17 α -CH₂OCH₃); 4,43 (d, 1H, J= 6,9 Hz, H-11 α);
5,80 (s, 1H, H-4); 7,27 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-2'); 7,64
20 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-3'); 8,32 (s, 1H CH=N-OC=OSCH₃)

Herstellung der Ausgangsverbindung

Stufe A

25

3 g 4-[3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17(S)-spiroepoxy-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1-ethylenketal wird in 65 ml Methylpyrrolidon mit 22 ml 2N NaOH 5 h auf 110 °C erhitzt und anschließend in Eiswasser eingegossen. Es wird mit
30 Essigester extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet und unter Vakuum verdampft.

Das dunkle Öl wird durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 1,13 g mg 4-[3,3-Dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -
35 (hydroxymethyl)-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1-ethylen-

ketal als blaßgelben Schaum, der direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

¹H-NMR [CDCl₃; TMS] 0,47 (s, 3H, H-18); 2,04 (s, 1H, OH);
5 3,21 und 3,22 (2s, je 3H, OCH₃); 3,40 und 3,74 (2d, 2H, J
= 10,8 Hz, CH₂OH nach HD-Austausch); 4,0-4,15 (2m, 4 H,
Ethylenketal); 4,29 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11α); 4,67 (s,
1H OH); 5,76 (s, 1H, CH-ketal); 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz,
H-2'); 7,37 (d, 2 H, J = 8,4 Hz, H-3').

10

Stufe B

1,13 g 4-[3,3-Dimethoxy-5α,17β-dihydroxy-17α-(hydroxy-
15 methyl)-estr-9-en-11β-yl]-benzaldehyd-1-ethylenketal wer-
den in 17 ml THF gelöst und mit 2,0 ml Wasser und 260 mg
p-Toluolsulfonsäure 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter
Vakuum wird auf das halbe Volumen eingeeengt und die Lö-
sung in Eiswasser eingerührt. Es wird mit Essigester 2x
20 extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, ge-
trocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird
mehrmals aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 308
mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(hydroxymethyl)-3-oxoestra-4,9-
dien-11β-yl]benzaldehyd.

25

Schmp.: 211 - 220°C (Essigester);

α_D = + 185° (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1661 (C=C-C=C-C=O), 1693 (CH=O);

UV [MeOH]: λ_{max} 264 nm; ε = 14 560, log ε = 4.16, λ_{max} =
30 299 nm, ε = 16 180, log ε = 4.20.

¹H-NMR [CDCl₃; TMS] 0,53 (s, 3H, H-18); 3,4 und 3,8 (2m,
2H, CH₂O, 4,65 d und 4,95 d nach TAI-Zugabe: J = 12,0
Hz); 4,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11α); 5,80 (s, 1H, H-4);
7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-2'); 7,81 (d, 2 H, J = 8,4 Hz,
35 H-3'); 9,97 (s, 1H, CH=O).

Stufe C

752 mg 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(hydroxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd werden in 8 ml Pyridin unter Argon mit 128 mg Hydroxylaminhydrochlorid innerhalb von 40 Minuten bei Raumtemperatur unter Rührung umgesetzt. Die Lösung wird in Eiswasser eingegossen, der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Man erhält 690 mg 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(hydroxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(E)oxim.

Schmp.: 198-204 °C (Essigester/Methyl-tert.butylether);
 $\alpha_D = + 237^\circ$ (MeOH);
IR in KBr [cm⁻¹]: 1637, 1650, 1657 (C=C-C=C-C=O);
UV [MeOH]: λ_{max} 264 nm; $\epsilon = 20\,503$, $\log \epsilon = 4.31$, $\lambda_{max} = 299$ nm, $\epsilon = 20\,020$, $\log \epsilon = 4.30$;
¹H-NMR [CDCl₃; TMS]: 0,53 (s, 3H, H-18); 3,4 und 3,8 (2m, 2H, CH₂O, 4,65 d und 4,95 d nach TAI-Zugabe: J = 12,0 Hz); 4,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α); 5,80 (s, 1H, H-4); 7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-2'); 7,81 (d, 2 H, J = 8,4 Hz, H-3'); 9,97 (s, 1H, CH=O).

Beispiel 9

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

Ausbeute: 73 % d.Th.

Schmp.: 138 - 141 °C (Aceton/EtOH);

$\alpha_D = + 184^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1602 (Phenyl), 1646, 1650 (C=C-C=C-C=O)
1731, 1737 (OC=OEt);

UV [MeOH]: λ_{\max} 274 nm $\epsilon = 31\,420$, $\log \epsilon = 4.50$, λ_{\max} 288 nm $\epsilon = 28\,750$, $\log \epsilon = 4.46$; λ_{\max} 297 nm $\epsilon = 28\,220$, $\log \epsilon = 4.45$;

$^1\text{H-NMR}$: [CDCl_3 ; TMS]: 0,55 (s, 3H, H-18); 1,29 (t 3H, J = 7,2 Hz, SCH_2CH_3); 1,37 (t, 3H, J = 7,2 Hz, SCH_2CH_3); 2,60 (q, 2H; J = 7,2 Hz und J = 14,7 Hz, SCH_2CH_3); 2,71 und 2,96 (2d, 2H, J = 12,9 Hz, $17\alpha\text{-CH}_2\text{SC}_2\text{CH}_3$); 2,85 (s, 1H, OH); 2,95 (m, 2H, SCH_2CH_3); 4,44 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α); 5,79 (s, 1H, H-4); 7,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-2'); 7,63 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-3'); 8,32 (s, 1H CH=NOR).

Herstellung der Ausgangsverbindung

15 Stufe A

1,48 g 4-[3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17(S)-spiroepoxyestr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1-ethylenketal wird mit 500 mg Natriumthioethanolat in 15 ml DMSO unter Rührung 2h auf 80 °C erwärmt. Man gießt in Eiswasser ein, saugt ab und wäscht neutral. Nach Trocknung werden 1,47 g 4-[3,3-Dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1-ethylenketal als braunes Rohprodukt erhalten, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Stufe B

1,47 g 4-[3,3-Dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-estr-9-en-11 β -yl]-benzaldehyd-1-ethylenketal wird in 15 ml Aceton mit 140 mg p-Toluolsulfonsäure innerhalb von 4 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Man gießt in wäßrige Bicarbonat-Lösung ein, saugt ab und wäscht neutral. Der Niederschlag (1,24 g) wird durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 640 mg

4-[17 α -Ethylthiomethyl-17 β -hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd.

Schmp.: 180 - 182°C (Aceton);

5 $\alpha_D = + 160^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1650, 1656 (C=C-C=C-C=O), 1697 (CH=O);

UV [MeOH]: λ_{\max} 264 nm; $\epsilon = 20\,375$, $\log \epsilon = 4.31$, $\lambda_{\max} = 299$ nm, $\epsilon = 22\,810$, $\log \epsilon = 4.36$.

10 ¹H-NMR [CDCl₃; TMS] : 0,54 (s, 3H, H-18); 1,29 (t, 3H, SCH₂CH₃); 2,61 (m, 2H, SCH₂CH₃); 2,88 (s, 1H, OH); 2,71 und 2,95 (2d, 2H, J = 12,9 Hz; CH₂S); 4,48 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α); 5,80 (s, 1H, H-4); 7,37 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-2'); 7,81 (d, 2 H, J = 8,4 Hz, H-3'); 9,98 (s, 1H, CH=O).

15

Stufe C

20 392 mg 4-[17 β -Hydroxy-17 α -ethylthiomethyl-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd wird in 20 ml Pyridin mit 61 mg Hydroxylaminhydrochlorid bei Raumtemperatur innerhalb von 3,5 h umgesetzt. Man gießt in Eiswasser ein und saugt den farblosen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet unter Vakuum. 560 mg Rohprodukt werden durch
25 Chromatographie gereinigt und aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 335 mg 4[17 β -Hydroxy-17 α -ethylthiomethyl-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(E)oxim.

Schmp.: 132 - 137 °C (Aceton); $\alpha_D = + 165^\circ$ (CHCl₃);

30 IR in KBr [cm⁻¹]: 1649, 1655 (C=C-C=C-C=O);

UV [MeOH]: λ_{\max} 264 nm $\epsilon = 23\,800$, $\log \epsilon = 4.38$, λ_{\max} 299 nm, $\epsilon = 23\,045$, $\log \epsilon = 4.36$;

35 ¹H-NMR: [CDCl₃; TMS]: 0,56 (s, 3H, H-18); 1,29 (t 3H, J = 7,5 Hz, SCH₂CH₃); 2,61 (m, 2H; SCH₂CH₃); 2,71 und 2,96 (2d, 2H, J = 12,9 Hz, 17 α -CH₂SC₂CH₃); 2,90 (s, 1H, OH); 4,42 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α); 5,79 (s, 1H, H-4); 7,20

(d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'); 7,49 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'); 7,93 (s, 1H, NOH); 8,10 (s, 1H CH=N).

5 Beispiel 10

(17R)-4-{3-Oxoestra-4,9-dien-17-spiro-5'-oxazolidin-2'-on-11 β -yl}-benzaldehyd-1-(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]-oxim

- 10 Schmp.: 133 -138 und 150-158 °C (Aceton/Ethanol);
 $\alpha_D = + 193^\circ$ (CHCl₃);
IR in KBr [cm⁻¹]: 1658 (C=C-C=C-C=O), 1719 (C=O);
UV [MeOH]: λ_{\max} 273 nm $\epsilon = 26\ 830$, $\log \epsilon = 4.43$, λ_{\max} 298 nm $\epsilon = 24\ 240$, $\log \epsilon = 4.38$;
- 15 ¹H-NMR: [CDCl₃; TMS]: 0,53 (s, 3H, H-18); 1,37 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, SCH₂CH₃); 2,95 (q, 2H; SCH₂CH₃); 3,81 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz, 17 α -CH₂S-); 4,43 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H-11 α); 4,52 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz, 17 α -CH₂S-); 4,54 (s, 1H, NH); 5,80 (s, 1H, H-4); 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'); 7,63
- 20 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, H-3'); 8,32 (s, 1H CH=N).

Herstellung der Ausgangsverbindung

25 Stufe A

- 1,86 g 4-[17 α -Chlormethyl-17 β -hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd werden in 50 ml CH₂Cl₂ mit 0,76 ml Trichloracetylisocyanat innerhalb von einer Stunde bei
- 30 Raumtemperatur umgesetzt. Nach Zugabe von wäßriger NH₄Cl-Lösung werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und unter Vakuum eingedampft. Man erhält 4-[17 α -Chlormethyl-17 β -(trichloracetylcarbonyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd
- 35 als Schaum, der in Methylenchlorid aufgenommen wird. Die Lösung wird zusammen mit 10 g Aluminiumoxid (Woelm super

I, basisch) 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird abfiltriert, mit Methylenchlorid und Methanol nachextrahiert. Das Lösungsmittel wird verdampft und der braune Schaum durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es werden 850 mg (17R)-4-(3-Oxoestra-4,9-dien-17-spiro-5'-oxazolidin-2'-on-11 β -yl)-benzaldehyd isoliert.

Schmp.: 173 °C Zersetzung (Methyl-tert.butylether / Aceton/Hexan);

10 $\alpha_D = + 152^\circ$ (CHCl₃);

IR in KBr [cm⁻¹]: 1603 (Phenyl), 1650, 1682 (C=C-C=C-C=O), 1701, 1721 (C=O);

UV [MeOH]: λ_{\max} 262 nm, $\epsilon = 18\,090$, $\log \epsilon = 4.26$, λ_{\max} 297 nm, $\epsilon = 20\,760$, $\log \epsilon = 4.32$;

15 ¹H-NMR: [CDCl₃; TMS]: 0,53 (s, 3H, H-18); 3,82 (d, 1H, J = 11,7 Hz, 17 α -CH₂NH-); 4,48 (d, 1H, J = 6,9 Hz, H-11 α); 4,52 (d, 1H, J = 11,7 Hz, 17 α -CH₂NH-); 4,59 (s, 1H, NH); 5,81 (s, 1H, H-4); 7,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-2'); 7,82 (d, 4H, J = 8,4 Hz, H-3'); 9,98 (s, 1H CH=O), nach TAI-Zugabe: 0,56 (s, 3H, H-18); 3,90 (d, 1H, J = 12,3 Hz, 17 α -CH₂NH-); 4,37 (d, 1H, J = 12,3 Hz, 17 α -CH₂NH-); 4,52 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α); 5,83 (s, 1H, H-4); 7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H-2'); 7,82 (d, 4H, J = 8,1 Hz, H-3'); 9,98 (s, 1H CH=O), 10,45 (breites s, 1 H, NCONHC=OCCl₃).

25

Stufe B

440 mg (17R)-4-(3-Oxoestra-4,9-dien-17-spiro-5'-oxazolidin-2'-on-11 β -yl)-benzaldehyd werden in 10 ml Pyridin mit 70 mg Hydroxylaminhydrochlorid innerhalb von 4 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Man gießt in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, trocknet und reinigt durch Chromatographie. Nach Umkristallisation aus Methyl-tert.butylether werden 180 mg (17R)-4-(3-Oxoestra-

35

4,9-dien-17-spiro-5'-oxazolidin-2'-on-11 β -yl)-benzaldehyd-1-(E)-oxim erhalten.

Schmp.: 181 °C Zersetzung (Methyl-tert.butylether / Aceton);
5 $\alpha_D = + 183^\circ$ (DMSO);
IR in KBr [cm^{-1}]: 1614 (Phe-nyl), 1660, 1694 (C=C-C=C-C=O), 1729 (C=O);
UV [MeOH]: λ_{max} 264 nm $\epsilon = 21\,930$, $\log \epsilon = 4.34$, λ_{max} 298
10 nm $\epsilon = 21\,930$, $\log \epsilon = 4.34$;
 $^1\text{H-NMR}$: [DMSO; TMS]: 0,47 (s, 3H, H-18); 3,97 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, 17 α -CH₂NH-); 4,46 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, H-11 α);
4,58 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz, 17 α -CH₂NH-); 4,59 (s, 1H, NH);
5,69 (s, 1H, H-4); 6,3 und 6,5 (breite s, NH); 7,21 (d,
15 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2'); 7,51 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, H-3');
8,08 (s, 1H CH=N), 11,17 (s, 1H, OH).

Beispiel 11

20

Messung der Rezeptor-Bindungsaffinität

Die Rezeptor-Bindungsaffinität wurde bestimmt durch kompetitive Bindung eines spezifisch bindenden ^3H -markierten
25 Hormons (Tracer) und der zu testenden Verbindung an Rezeptoren im Cytosol aus tierischen Target-Organen. Dabei wurden Rezeptorsättigung und Reaktionsgleichgewicht angestrebt. Folgende Inkubationsbedingungen wurden gewählt:

30 Progesteron-Rezeptor:

Uterus-Cytosol des Estradiol-geprimten Kaninchens, aufbewahrt bei -30° C.

Puffer für Homogenisation und Inkubation: TED-Puffer 20 mM Tris/HCl, $p_H = 7,4$; 1mM Ethylendiamintetraacetat, 2 mM
35 Dithiothreitol) mit 250mM Saccharose.

Tracer: $^3\text{H-ORG 2058}$, 5nM;

Referenzsubstanz: Progesteron.

Glucocorticoid-Rezeptor:

Thymus-Cytosol der adrenalectomierten Ratte. Thymi aufbe-
5 wahrt bei -30 °C.

Puffer: TED.

Tracer: ^3H -Dexamethason, 20 nM.

Referenzsubstanz: Dexamethason.

10 Nach einer Inkubation von Rezeptorfraktion, Tracer und
Kompetitor für 18 h bei 0-4°C erfolgte die Trennung von
gebundenem und freiem Steroid durch Einmischen von Aktiv-
kohle/Dextran (1% / 0,1%), Abzentrifugieren und Messung
der rezeptorgebundenen ^3H -Aktivität im Überstand.

15 Aus der Messung in Konzentrationsreihen wurden die IC_{50}
für die Referenzsubstanz und für die zu testende Verbin-
dung ermittelt und als Quotient beider Werte ($\times 100 \%$)
die relative molare Bindungsaffinität bestimmt.

20

Beispiel 12

Hemmung der frühen Gravidität bei der Ratte

25

Rattenweibchen im Gewicht von 180-200 g wurden im Stadium
Prooestrus angepaart. Bei Nachweis von Spermien im Vagi-
nalbereich am nächsten Tag wird dieser als Tag 1 ($d = 1$)
der Gravidität gesetzt. Die Behandlung der Ratten mit
30 Testsubstanz oder Vehikel erfolgt mit 0,2 ml Benzoylben-
zoat / Rizinusöl (1+4 v/v) subcutan vom Tag 5 bis Tag 7
($d_5 - d_7$), die Autopsie erfolgt am Tag d_9 schmerzlos. Die
Uterushörner wurde präpariert und auf intakte oder ge-
schädigte Nidationstellen hin untersucht. Die Rate von
35 vollständig gehemmten Graviditäten in den einzelnen Grup-
pen ergibt sich aus Tabelle 2.

Beispiel 13

- 5 Hemmung der späten Gravidität bei graviden Meerschweinchen

Gravide Meerschweinchen werden von Tag 43-44 mit Testsubstanzen behandelt. Versuchstieren wurde die Testsubstanz
10 in oeliger Lösung (0,2-2,0ml Benzylbenzoat/Rizinusöl 1+4 v/v) 1x täglich am Tag 43 und 44 subkutan injiziert. Kontrolltiere wurden mit Vehikel behandelt. Die Gravidität der Tiere wurde bis Tag 50 verfolgt, insbesondere wurde
15 auf die Ausstoßung von Foeten und Placenten beobachtet und registriert.

Beispiel 14

- 20 Antiluteolysetest/Ovulationshemmtest am zyklischen Meerschweinchen:

Dieser Test basiert darauf, daß Progesteron zum Zyklusende die uterine Prostaglandinsekretion stimuliert. Die
25 Hemmung dieser Funktion führt beim Meerschweinchen zu einer Persistenz der Corpora lutea (Antiluteolyse).

Progesteronrezeptorantagonisten mit partialagonistischer Aktivität sind in diesem Test gering (siehe RU 486) oder
30 gar nicht antiluteolytisch wirksam. Progesteron-agonistische Aktivität kann ebenfalls in diesem Versuchsdesign nachgewiesen werden, zum einen durch antioovulatorische Aktivität, zum anderen aber durch Nachweis typischer Progesteroneffekte im Genitaltrakt. Dieser Test erlaubt also
35 die therapierelevante Typisierung von Progesteronantagonisten als "reine" oder "agonistische" Substanzen.

Meerschweinchen werden am Tag 10 bis Tag 17 des Zyklus mit der Testsubstanz behandelt. Am Tag 10 vor der Substanzbehandlung sowie an den darauffolgenden Tagen bis zur Autopsie, werden die Progesteronkonzentrationen im Serum bestimmt (Elger, W., Neef, G., Beier, S., Fährlich, M., Grundel, M. et al. in Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, (eds). Puri, C.P. and Van Look, P.F.H. (1994) 303-328).

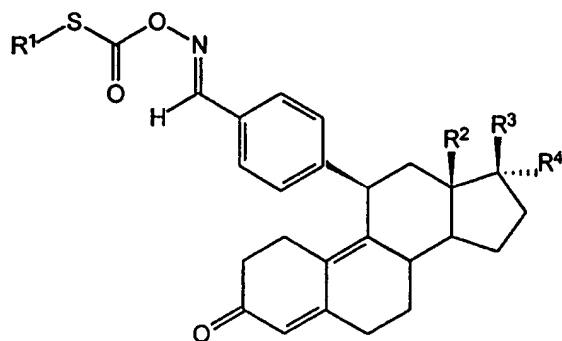
Beispiel 15

McPhail-Test an immaturen weiblichen Kaninchen:

Das Endometrium sexuell unreifer Kaninchen reagiert auf Gestagene mit einer typischen histologischen Umwandlung. Diese ist die Grundlage des McPhail-Testes. Dieser wurde eingesetzt um zu prüfen, ob Substanzen, die Gegenstand dieser Erfindung sind, progesteronähnliche Eigenschaften besitzen. Daneben wurde bei simultaner Behandlung mit maximal transformierender Dosis von Progesteron die antagonistische Partialwirkung dieser Substanzen untersucht. Die Wirkung im McPhail-Test wird durch die "McPhail Scores" 1-4 erfaßt, wobei Score 4 einer maximalen Transformation entspricht.

Patentansprüche

1. S-substituierte 11 β -Benzaldoxim-estra-4,9-dien-
5 kohlensäurethiolester der allgemeinen Formel I,



(I)

worin

10

R¹ ein Alkylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, ein Arylrest mit 6-10 Kohlenstoffatomen oder ein Alkylaryl- oder Arylalkylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen ist,

15

R² für einen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom steht,

20

R³ eine Hydroxylgruppe, eine O-Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine O-Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, eine O-Aralkyl-, oder O-Alkylarylgruppe mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen, einen Rest -OCOR⁵, -OCONHR⁵ oder -OCOOR⁵ bedeutet,

25

wobei

R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkyl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^4 für ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkyl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen steht,

einen Rest $-(CH_2)_nCH_2Y$ bedeutet,
wobei

10 $n = 0, 1$ oder 2 ist,
 Y für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, für eine Cyano-, Amino-, Azido- oder Rhodanogruppe steht, oder einen Rest $-OR^6$, $-SR^6$, $-(CO)SR^6$ oder $-(CO)OR^6$ bedeutet, wobei
15 R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkyl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
20 oder ein Rest $-COR^5$ ist, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

einen Rest $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ darstellt, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

25 einen Rest $-(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^6$ bedeutet,
wobei
 $m = 0, 1, 2$ oder 3 ist,
 $p = 0, 1$ oder 2 bedeutet und
30 R^6 die oben angegebene Bedeutung hat oder einen Rest $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ darstellt, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

einen Rest $-(CH_2)_oC\equiv CR^7$ darstellt,
wobei

35 $o = 0, 1$ oder 2 ist und
 R^7 für ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-,

5 Brom- oder Iodatom, für eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkyl- oder Alkylarylrest mit jeweils 7-10 Kohlenstoffatomen steht oder einen Rest $-OR^5$ darstellt, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,
oder einen Rest $-OCOR^5$ bedeutet, wobei R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,
oder einen Rest $-CH_2OR^5$ darstellt, wobei R^5 die
10 oben angegebene Bedeutung hat,

oder einen Rest $-C\equiv CCH_2OH$ bedeutet,

15 oder R^3 und R^4 zusammen einen beliebig substituierten fünf- oder sechsgliedrigen Ring mit mindestens einem Kohlenstoffatom und 0 - 4 Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel, Selen, Tellur, Stickstoff, Phosphor, Silicium oder Germanium bilden

20 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist.
25

3. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 eine Methyl- oder Ethylgruppe ist.
30

4. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 eine Hydroxylgruppe darstellt.
35

5. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 eine O-Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt.
- 5 6. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
 R^4 für einen Rest $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ steht, wobei
 R^5 einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen be-
deutet.
- 10 7. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß
 R^4 für einen Rest $-(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^6$ steht, wobei
15 $m = 1$ und $p = 1$ ist und
 R^6 für einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen
oder eine Gruppe $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ steht, wobei
 R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe
mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt.
- 20 8. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß
 R^4 für einen Rest $-(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^6$ steht, wobei
25 $m = 0$ und $p = 1$ ist und
 R^6 für eine Gruppe $-OR^5$ oder $-OCOR^5$ steht, wobei
 R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe
mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist.
- 30 9. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß
 R^4 für einen Rest $-(CH_2)_oC\equiv CR^7$ steht, wobei
35 $o = 1$ ist und
 R^7 für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen

steht oder einen Rest $-\text{OCOR}^5$ bedeutet, oder für einen Rest $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ steht, wobei

R^5 einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom darstellt.

5

10. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß

R^4 für einen Rest $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Y}$ steht, wobei

10

$n = 0$ oder 1 ist,

Y für ein F-, Cl-, Br- oder Iodatom, für eine Cyano-, Amino-, Azido- oder Rhodanogruppe steht, oder ein Rest $-\text{OR}^6$ oder $-\text{SR}^6$, $-(\text{CO})\text{SR}^6$ oder $-(\text{CO})\text{OR}^6$ ist, wobei

15

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen darstellt.

11. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß

20

R^3 und R^4 zusammen einen beliebig substituierten fünf- oder sechsgliedrigen Ring mit mindestens einem Kohlenstoffatom und 0 - 4 Heteroatomen bilden, wobei die Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stammen.

25

12. Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß ein fünfgliedriger Ring ausgebildet wird, der 1 oder 2 Heteroatome enthält.

30

13. Verbindungen nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Ring einen Heterocyclus aus der Gruppe Oxazolidinon, Oxazolinon, Thiazolidinon, Thiazolinon, Imidazolidinon, Imidazolinon, 1,3-Dioxolanon, 1,3-

35

5 Dioxolenon, 1,3-Oxathiolanon, 1,3-Oxathiolenon,
Pyrrolidinon, Pyrrolinon, Oxazolidinthion, Oxazolin-
thion, Thiazolidinthion, Thiazolinthion, Imidazoli-
dinthion, Imidazolinthion, Dioxolanthion, Pyrroli-
dinthion und Pyrrolinthion darstellt.

10 14. Verbindungen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeich-
net, daß der fünfgliedrige Ring ein Oxazolidin-2-on-
oder ein Oxazolidin-2-thion ist.

15 15. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

15 4 - [17 β -Methoxy-17 α - (methoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1 - (E) - [O - (methylthio) car-
bonyl]oxim,

20 4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (methoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1 - (E) - [O - (methylthio) car-
bonyl]oxim,

25 4 - [17 β -Methoxy-17 α - (methoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1 - (E) - [O - (ethylthio) car-
bonyl]oxim,

30 4 - [17 β -Methoxy-17 α - (methoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1 - (Z) - [O - (ethylthio) car-
bonyl]oxim,

4 - [17 β -Methoxy-17 α - (ethoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1 - (E) - [O - (ethylthio) car-
bonyl]oxim,

35 4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (methoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1 - (E) - [O - (n-propylthio) -

carbonyl]oxim,

5 4 - [17 β -Methoxy-17 α - (n-propoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (methylthio) - carbonyl]oxim,

10 4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (i-propoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) - carbonyl]oxim,

4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (methoxymethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) - carbonyl]oxim,

15 4 - [17 β -Hydroxy-17 α -Z- (3-hydroxypropenyl) -3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (methylthio) carbonyl]oxim,

20 4 - [17 β -Hydroxy-17 α -E- (3-hydroxypropenyl) -3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (methylthio) - carbonyl]oxim,

25 4 - [17 β -Methoxy-17 α - (3-hydroxy-1-propinyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) carbonyl]oxim.

30 4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (azidomethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) - carbonyl] - oxim,

4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (chlormethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) carbonyl] - oxim,

35 4 - [17 β -Ethoxy-17 α - (chlormethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (methylthio) -

carbonyl] oxim,

4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (cyanomethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-
11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) carbonyl] -
oxim,

4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (ethylthiomethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) -
carbonyl] oxim,

4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (ethylthiomethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (methylthio) -
carbonyl] oxim,

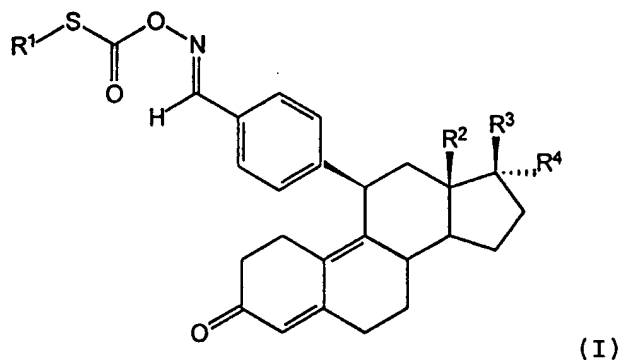
4 - [17 β -Ethoxy-17 α - (methylthiomethyl) -3-oxoestra-4,9-
dien-11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) -
carbonyl] oxim,

4 - [17 β -Hydroxy-17 α - [(ethylthiocarbonyl) methyl] -3-
oxoestra-4,9-dien-11 β -yl] -benz-aldehyd-1- (E) - [O-
(ethylthio) carbonyl] oxim,

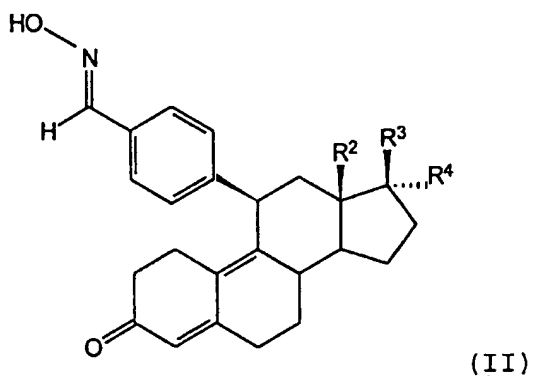
4 - [17 β -Hydroxy-17 α - (aminomethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-
11 β -yl] -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) carbonyl] -
oxim und

(17R) -4- {3-Oxoestra-4,9-dien-17-spiro-5'-oxazolidin-
2'-on-11 β -yl} -benzaldehyd-1- (E) - [O- (ethylthio) -
carbonyl] oxim.

16. Verfahren zur Herstellung von S-substituierten 11 β -
Benzaldoxim-estra-4,9-dien-kohlensäurethiolester der
allgemeinen Formel I,



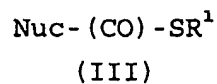
5 worin R^2 , R^3 und R^4 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



10

worin R^2 , R^3 und R^4 dieselbe Bedeutung haben wie R^2 , R^3 und R^4 in der Formel I, durch Behandlung mit einem Ameisensäurederivat der Formel III

15



worin

20

R^1 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat und Nuc für ein Nucleophil steht,

in einem Lösemittel umgesetzt und in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

5

17. Verfahren gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösemittel ein tertiäres Amin einsetzt und die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 80 °C durchführt.

10

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung mit Chlorameisensäurethioestern in Pyridin oder Triethylamin bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C durchführt.

15

19. Pharmazeutische Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch den Gehalt an mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15.

20

20. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung von Endometriose, Uterus myomatosus, Dysmennorrhoe und praemenstruellem Syndrom, zur Induktion einer reversiblen Amenorrhoe ohne Oestrogendefizit und für die klimakterische Substitutionstherapie (Hormone Replacement Therapy HRT) gegebenenfalls in Kombination mit Oestrogenen.

25

30

21. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung von Kontrazeptiva.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/00408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J41/00 A61K31/565 C07J43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 648 778 A (JENAPHARM GMBH) 19 April 1995 see page 9; example 4; table 1 ---	1-21
Y	EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH) 19 April 1995 see page 8; example 2; table 2 ---	1-21
Y	WO 96 12494 A (SCHERING AG ;CHWALISZ KRISTOF (DE); STOECKEMANN KLAUS (DE); SCHMID) 2 May 1996 see claim 2 ---	1-21
Y	WO 96 28145 A (SCHERING AG ;UNIV TEXAS (US); CHWALISZ KRISTOF (DE); GARFIELD ROBE) 19 September 1996 see claim 17 ---	1-21
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 1999

Date of mailing of the international search report

21/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/00408

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 19997 A (SCHERING AG) 4 July 1996 see claim 4 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ DE 99/00408

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim 20 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/00408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0648778 A	19-04-1995	DE 4332283 A	13-04-1995
		US 5693628 A	02-12-1997
		AT 156835 T	15-08-1997
		AU 682195 B	25-09-1997
		AU 7035094 A	30-03-1995
		CA 2130516 A	21-03-1995
		CZ 9401970 A	12-04-1995
		DE 59403717 D	18-09-1997
		DK 648778 T	30-03-1998
		ES 2108371 T	16-12-1997
		FI 943687 A	21-03-1995
		GR 3025160 T	27-02-1998
		HU 68029 A	29-05-1995
		JP 2753562 B	20-05-1998
		JP 7149789 A	13-06-1995
		NO 942953 A	21-03-1995
		NZ 264229 A	27-04-1995
		PL 305092 A	03-04-1995
		SK 95794 A	12-04-1995
EP 0648779 A	19-04-1995	DE 4332284 A	23-03-1995
		AT 149513 T	15-03-1997
		AU 682373 B	02-10-1997
		AU 7035194 A	30-03-1995
		CA 2130515 A	21-03-1995
		CZ 9401969 A	12-04-1995
		DE 59401919 D	10-04-1997
		DK 648779 T	15-09-1997
		ES 2102144 T	16-07-1997
		FI 943688 A	21-03-1995
		GR 3023644 T	29-08-1997
		HU 68315 A	28-06-1995
		JP 2696672 B	14-01-1998
		JP 7149790 A	13-06-1995
		NO 942952 A	21-03-1995
		NZ 264228 A	27-04-1995
		PL 305091 A	03-04-1995
		SK 95894 A	12-04-1995
WO 9612494 A	02-05-1996	AU 3869695 A	15-05-1996
		BG 101427 A	28-11-1997
		BR 9509478 A	30-09-1997
		CA 2203541 A	02-05-1996
		CZ 9701180 A	16-07-1997
		EP 0787002 A	06-08-1997
		FI 971742 A	23-04-1997
		HU 77518 A	28-05-1998
		JP 10507461 T	21-07-1998
		NO 971869 A	23-04-1997
		PL 319869 A	01-09-1997
		SK 51897 A	10-09-1997
		ZA 9509008 A	16-09-1996
WO 9628145 A	19-09-1996	AU 5311796 A	02-10-1996
		CA 2214779 A	19-09-1996
		CN 1182366 A	20-05-1998
		CZ 9702851 A	18-03-1998
		EP 0814785 A	07-01-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/00408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9628145 A		HU 9800826 A	28-07-1998
		JP 11502200 T	23-02-1999
		NO 974204 A	13-11-1997
		PL 322252 A	19-01-1998
		SK 124197 A	03-06-1998
WO 9619997 A	04-07-1996	AU 4433796 A	19-07-1996
		BG 101553 A	30-09-1998
		BR 9510550 A	16-06-1998
		CA 2208321 A	04-07-1996
		CN 1171051 A	21-01-1998
		CZ 9701953 A	12-11-1997
		EP 0799042 A	08-10-1997
		FI 972623 A	18-06-1997
		HU 77519 A	28-05-1998
		JP 10511378 T	04-11-1998
		LT 97107 A,B	27-10-1997
		LV 11883 A	20-12-1997
		LV 11883 B	20-05-1998
		NO 972877 A	22-08-1997
		PL 320786 A	27-10-1997
		SI 9520136 A	31-12-1997
		SK 78997 A	14-01-1998
		ZA 9510926 A	03-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00408

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07J41/00 A61K31/565 C07J43/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07J A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 648 778 A (JENAPHARM GMBH) 19. April 1995 siehe Seite 9; Beispiel 4; Tabelle 1 ---	1-21
Y	EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH) 19. April 1995 siehe Seite 8; Beispiel 2; Tabelle 2 ---	1-21
Y	WO 96 12494 A (SCHERING AG ;CHWALISZ KRISTOF (DE); STOECKEMANN KLAUS (DE); SCHMID) 2. Mai 1996 siehe Anspruch 2 ---	1-21
Y	WO 96 28145 A (SCHERING AG ;UNIV TEXAS (US); CHWALISZ KRISTOF (DE); GARFIELD ROBE) 19. September 1996 siehe Anspruch 17 ---	1-21
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. Juni 1999		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 21/06/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Watchorn, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 99/00408

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 19997 A (SCHERING AG) 4. Juli 1996 siehe Anspruch 4 -----	1-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int.nationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00408

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 20
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00408

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0648778 A	19-04-1995	DE 4332283 A	13-04-1995
		US 5693628 A	02-12-1997
		AT 156835 T	15-08-1997
		AU 682195 B	25-09-1997
		AU 7035094 A	30-03-1995
		CA 2130516 A	21-03-1995
		CZ 9401970 A	12-04-1995
		DE 59403717 D	18-09-1997
		DK 648778 T	30-03-1998
		ES 2108371 T	16-12-1997
		FI 943687 A	21-03-1995
		GR 3025160 T	27-02-1998
		HU 68029 A	29-05-1995
		JP 2753562 B	20-05-1998
		JP 7149789 A	13-06-1995
		NO 942953 A	21-03-1995
		NZ 264229 A	27-04-1995
		PL 305092 A	03-04-1995
		SK 95794 A	12-04-1995
EP 0648779 A	19-04-1995	DE 4332284 A	23-03-1995
		AT 149513 T	15-03-1997
		AU 682373 B	02-10-1997
		AU 7035194 A	30-03-1995
		CA 2130515 A	21-03-1995
		CZ 9401969 A	12-04-1995
		DE 59401919 D	10-04-1997
		DK 648779 T	15-09-1997
		ES 2102144 T	16-07-1997
		FI 943688 A	21-03-1995
		GR 3023644 T	29-08-1997
		HU 68315 A	28-06-1995
		JP 2696672 B	14-01-1998
		JP 7149790 A	13-06-1995
		NO 942952 A	21-03-1995
		NZ 264228 A	27-04-1995
		PL 305091 A	03-04-1995
		SK 95894 A	12-04-1995
WO 9612494 A	02-05-1996	AU 3869695 A	15-05-1996
		BG 101427 A	28-11-1997
		BR 9509478 A	30-09-1997
		CA 2203541 A	02-05-1996
		CZ 9701180 A	16-07-1997
		EP 0787002 A	06-08-1997
		FI 971742 A	23-04-1997
		HU 77518 A	28-05-1998
		JP 10507461 T	21-07-1998
		NO 971869 A	23-04-1997
		PL 319869 A	01-09-1997
		SK 51897 A	10-09-1997
		ZA 9509008 A	16-09-1996
WO 9628145 A	19-09-1996	AU 5311796 A	02-10-1996
		CA 2214779 A	19-09-1996
		CN 1182366 A	20-05-1998
		CZ 9702851 A	18-03-1998
		EP 0814785 A	07-01-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 99/00408

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9628145 A		HU 9800826 A	28-07-1998
		JP 11502200 T	23-02-1999
		NO 974204 A	13-11-1997
		PL 322252 A	19-01-1998
		SK 124197 A	03-06-1998

WO 9619997 A	04-07-1996	AU 4433796 A	19-07-1996
		BG 101553 A	30-09-1998
		BR 9510550 A	16-06-1998
		CA 2208321 A	04-07-1996
		CN 1171051 A	21-01-1998
		CZ 9701953 A	12-11-1997
		EP 0799042 A	08-10-1997
		FI 972623 A	18-06-1997
		HU 77519 A	28-05-1998
		JP 10511378 T	04-11-1998
		LT 97107 A,B	27-10-1997
		LV 11883 A	20-12-1997
		LV 11883 B	20-05-1998
		NO 972877 A	22-08-1997
		PL 320786 A	27-10-1997
		SI 9520136 A	31-12-1997
		SK 78997 A	14-01-1998
		ZA 9510926 A	03-07-1996
